

28Cl-am04

組織因子誘発 DIC モデルに対するトロンボモジュリン製剤と選択的 Xa 阻害薬の併用による影響

○桂 英之¹, 前川 実生², 比嘉 大輔¹, 油野 岳夫³, 崔 吉道^{1,4}, 朝倉 英策², 宮本 謙一^{1,4} (¹金沢大院薬, ²金沢大院医, ³金沢大院保, ⁴金沢大病院薬)

【目的】近年、播種性血管内凝固症候群 (DIC) の治療薬として、遺伝子組換えトロンボモジュリンアルファ (rTM) が使用されるようになった。rTM は、DIC に対してヘパリンよりも高い有用性が確認された初めての薬剤であるが、全ての症例に対して有効という訳ではない。rTM は、トロンピンを介して効果を発現する為、作用機序の異なる Xa 阻害薬と併用する事で、効果の向上が期待できる可能性がある。この度我々は、組織因子 (TF) 誘発 DIC モデルに対して rTM と選択的 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクスを投与し、DIC 病態への影響を検討した。

【方法】Wistar 系雄性ラット (6 週齢) の尾静脈より TF (3.75 単位/kg/4 hr) を投与し、DIC モデルを作製した。薬物投与群においては、rTM (2 mg/kg/0.5 hr) 単独投与群、rTM&フォンダパリヌクス (0.4 mg/kg/0.5 hr) 併用群を設定した。TF 投与開始から 4、8 時間後に腹部大動脈より採血し、凝血学的マーカー (血小板、フィブリノゲン、D-dimer、PT、AT)、臓器障害マーカー (Cr、ALT)、血中サイトカイン (TNF)、出血の指標として血尿の頻度、死亡率を測定した。

【結果】TF 誘発モデルに rTM を投与したところ、全ての凝血学的マーカー、臓器障害が有意に改善し、血尿所見は改善 (67%→0%)、死亡率は減少し、TNF の上昇も有意に抑制された。rTM にフォンダパリヌクスを併用したところ、血小板数、フィブリノゲン、AT の減少を更に回復させ、また PT の上昇を有意に抑制した。血尿所見は、両薬剤の併用によっても増加しなかった。

【まとめ】TF 誘発 DIC モデルに対して、rTM と選択的 Xa 阻害薬の併用投与を行うことにより、副作用の出血を増強せずに、DIC 病態を有意に改善した。今後臨床的にも検討する価値のある治療法ではないかと考えられた。